

10/509918

PCT/IB 03/03540

05.08.03



MINISTERIO
DE CIENCIA
Y TECNOLOGIA



REC'D 04 SEP 2003
WIPO PCT

CERTIFICADO OFICIAL

Por la presente certifico que los documentos adjuntos son copia exacta de la solicitud de PATENTE de INVENCION número 200201874, que tiene fecha de presentación en este Organismo el 7 de Agosto de 2002.

Madrid, 11 de marzo de 2003

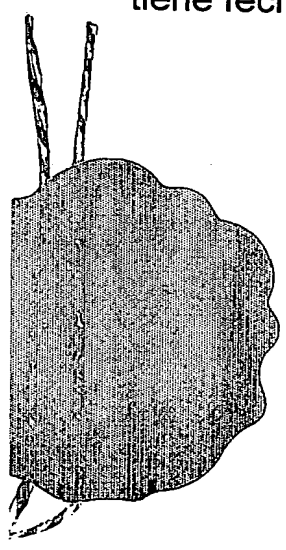
El Director del Departamento de Patentes
e Información Tecnológica.

P.D.

M. MADRUGA

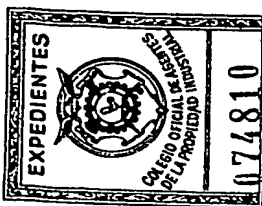
**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)





MINISTERIO
DE CIENCIA
Y TECNOLOGIA



INSTANCIA DE SOLICITUD

NUMERO DE SOLICITUD

P200201874

02 AGO -7 -9 :53

FECHA Y HORA DE PRESENTACIÓN EN LA O.E.P.M.

FECHA Y HORA PRESENTACIÓN EN LUGAR DISTINTO O.E.P.M.

(4) LUGAR DE PRESENTACIÓN

MADRID

CÓDIGO

28

(1) MODALIDAD

☒ PATENTE DE INVENCION

☐ MODELO DE UTILIDAD

(2) TIPO DE SOLICITUD

☐ ADICIÓN A LA PATENTE

☐ SOLICITUD DIVISIONAL

☐ CAMBIO DE MODALIDAD

☐ TRANSFORMACIÓN SOLICITUD PATENTE EUROPEA

☐ PCT: ENTRADA FASE NACIONAL

(3) EXPED. PRINCIPAL O DE ORIGEN:
MODALIDAD

NUMERO SOLICITUD

FECHA SOLICITUD

(5) SOLICITANTE(S): APELLIDOS O DENOMINACIÓN SOCIAL

VITA-INVEST, S. A.

NOMBRE

NACIONALIDAD

ESPAÑOLA

CÓDIGO PAIS

ES

DNI/CIF

A08450538

CNAE PYME

(6) DATOS DEL PRIMER SOLICITANTE

DOMICILIO C. Font Santa, 12-14

LOCALIDAD SANT JOAN DESPI

PROVINCIA BARCELONA

PAIS RESIDENCIA ESPAÑA

NACIONALIDAD ESPAÑOLA

TELEFONO

FAX

CORREO ELECTRONICO

CÓDIGO POSTAL 08970

CÓDIGO PAIS ES

CÓDIGO NACION ES

(7) INVENTOR (ES):

APELLIDOS

NOMBRE

NACIONALIDAD

CÓDIGO PAIS

ARMENGOL ASPARO

MONTSERRAT

ESPAÑOLA

ES

DALMASES BARJOAN

PERE

ESPAÑOLA

ES

(8)

☐ EL SOLICITANTE ES EL INVENTOR

☒ EL SOLICITANTE NO ES EL INVENTOR O ÚNICO INVENTOR

(9) MODO DE OBTENCIÓN DEL DERECHO:

☒ INVENC. LABORAL

☐ CONTRATO

☐ SUCESIÓN

(9) TÍTULO DE LA INVENCION

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE UN COMPUESTO FARMACÉUTICAMENTE ACTIVO

(11) EFECTUADO DEPÓSITO DE MATERIA BIOLÓGICA:

☒ SI

☐ NO

(12) EXPOSICIONES OFICIALES: LUGAR

FECHA

(13) DECLARACIONES DE PRIORIDAD:
PAIS DE ORIGEN

PAIS

PAIS

PAIS

PAIS

PAIS

PAIS

PAIS

PAIS

PAIS

PAIS

PAIS

PAIS

PAIS

PAIS

PAIS

PAIS

PAIS

PAIS

PAIS

PAIS

PAIS

PAIS

PAIS

PAIS

PAIS

PAIS

PAIS

PAIS

PAIS

(14) EL SOLICITANTE SE ACOGE AL APLAZAMIENTO DE PAGO DE TASAS PREVISTO EN EL ART. 162. LEY 11/86 DE PATENTES

(15) AGENTE/REPRESENTANTE: NOMBRE Y DIRECCIÓN POSTAL COMPLETA. (SI AGENTE P.I., NOMBRE Y CÓDIGO) (RELLÉNSE, ÚNICAMENTE POR PROFESIONALES)

Ponti Sales, Adelaida, 388/3, Consell de Cent, 322, Barcelona, Barcelona, 08007, España

(16) RELACIÓN DE DOCUMENTOS QUE SE ACOMPAÑAN:

☒ DESCRIPCIÓN. Nº DE PÁGINAS: 23

☒ Nº DE REIVINDICACIONES: 13

☐ DIBUJOS. Nº DE PÁGINAS:

☐ LISTA DE SECUENCIAS Nº DE PÁGINAS:

☒ RESUMEN

☐ DOCUMENTO DE PRIORIDAD

☐ TRADUCCIÓN DEL DOCUMENTO DE PRIORIDAD

☒ DOCUMENTO DE REPRESENTACIÓN

☒ JUSTIFICANTE DEL PAGO DE TASAS DE SOLICITUD

☐ HOJA DE INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA

☐ PRUEBAS DE LOS DIBUJOS

☐ CUESTIONARIO DE PROSPECCIÓN

☒ OTROS: DECL. INV. Y SOP. MAGNET.

FIRMA DEL SOLICITANTE O REPRESENTANTE

Adelaida Ponti Sales

Collegiado Nº 320

(VER COMUNICACIÓN)

FIRMA DEL FUNCIONARIO

NOTIFICACIÓN DE PAGO DE LA TASA DE CONCESIÓN:

Se le notifica que esta solicitud se considerará retirada si no procede al pago de la tasa de concesión; para el pago de esta tasa dispone de tres meses a contar desde la publicación del anuncio de la concesión en el BOPI, más los diez días que establece el art. 81 del R.D. 2245/1986

ILMO. SR. DIRECTOR DE LA OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

informacion@oepm.es

www.oepm.es

C/ PANAMÁ, 1 • 28071 MADRID

MOD. 3011 - 1 - CUMPLIR PARA EL EXPEDIENTE

NO CUMPLIMENTAR LOS RECUADROS ENMARCADOS EN ROJO



RESUMEN Y GRÁFICO

RESUMEN (Máx. 150 palabras)

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE UN COMPUESTO FARMACÉUTICAMENTE ACTIVO

En particular, rizatriptán o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende a) Preparación de la sal de diazonio del clorhidrato de anilina (II); seguida de reducción y acidificación para dar la hidrazina (III); b) Reacción in situ del clorhidrato de hidrazina (III) con a-ceto-d-valerolactona, para obtener la hidrazona (IV); c) Indolización de Fischer de la hidrazona (IV), para obtener la piranoindolona (V), opcionalmente seguida de una reacción de hidrólisis para obtener (VI); d) Transesterificación de (V) o esterificación de su producto de hidrólisis (VI), para obtener (VII), donde R significa alquilo C1-C4 lineal o ramificado; e) Conversión del grupo hidroxilo de (VII) en dimetilamino, para obtener el indolcarboxilato (VIII), donde R tiene el significado definido anteriormente; f) Saponificación del grupo 2-carboalcoxi de (VIII) para obtener el ácido indolcarboxílico (IX); y g) Descarboxilación del ácido indolcarboxílico (IX) para obtener el rizatriptán y, eventualmente, obtener una sal farmacéuticamente aceptable. La invención también se refiere a los intermedios de síntesis para la obtención del rizatriptán.

GRÁFICO



12

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

P 200201874

NÚMERO DE SOLICITUD

FECHA DE PRESENTACIÓN

PATENTE DE LA QUE ES
DIVISORIA

NÚMERO

DATOS DE PRIORIDAD

FECHA

PAÍS

SOLICITANTE (S)
VITA-INVEST, S. A.

DOMICLIO C. Fontsa, 12-14
SANT JOAN DESPI

NACIONALIDAD ESPAÑOLA
08970 BARCELONA ESPAÑA

INVENTOR (ES) MONTSERRAT ARMENGOL ASPARO, PERE DALMASES BARJOAN

Int. Cl.

GRÁFICO (SÓLO PARA INTERPRETAR RESUMEN)

TÍTULO DE LA INVENCION
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE UN COMPUESTO
FARMACÉUTICAMENTE ACTIVO.

RESUMEN

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE UN COMPUESTO FARMACÉUTICAMENTE ACTIVO

En particular, rizatriptán o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende a) Preparación de la sal de diazonio del clorhidrato de anilina (II); seguida de reducción y acidificación para dar la hidrazina (III); b) Reacción in situ del clorhidrato de hidrazina (III) con a-ceto-d-valerolactona, para obtener la hidrazona (IV); c) Indolización de Fischer de la hidrazona (IV), para obtener la piranoindolona (V), opcionalmente seguida de una reacción de hidrólisis para obtener (VI); d) Transesterificación de (V) o esterificación de su producto de hidrólisis (VI), para obtener (VII), donde R significa alquilo C1-C4 lineal o ramificado; e) Conversión del grupo hidroxilo de (VII) en dimetilamino, para obtener el indolcarboxilato (VIII), donde R tiene el significado definido anteriormente; f) Saponificación del grupo 2-carboalcoxi de (VIII) para obtener el ácido indolcarboxílico (IX); y g) Descarboxilación del ácido indolcarboxílico (IX) para obtener el rizatriptán y, eventualmente, obtener una sal farmacéuticamente aceptable. La invención también se refiere a los intermedios de síntesis para la obtención del rizatriptán.

**PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE UN COMPUESTO
FARMACÉUTICAMENTE ACTIVO**

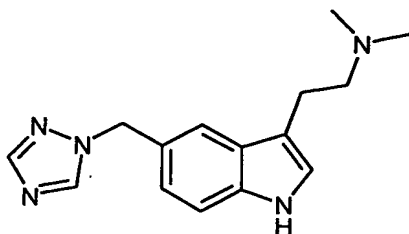
5

Campo de la invención

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para la obtención de un compuesto farmacéuticamente activo. En particular, se refiere a un
10 procedimiento para la obtención de rizatriptán.

Antecedentes de la invención

En la patente EP 497512 se describen derivados de
15 imidazol, triazol y tetrazol que actúan sobre el receptor 5-HT. De entre ellos destaca el compuesto 3-[2-(dimetilamino)etil]-5-(1,2,4-triazol-1-ilmetil)-indol, de fórmula (I):



20

(I)

Este compuesto se conoce por la DCI de rizatriptán y se comercializa como antimigrañoso.

25

En la citada patente europea se describe la obtención de rizatriptán por indolización de Fischer, a partir de la correspondiente fenilhidrazina y un aldehído. Sin embargo, el método descrito en dicha patente presenta

los siguientes inconvenientes: requiere varias etapas de purificación por columna y presenta un rendimiento global de sólo un 11%.

5 Posteriormente se han descrito otros procedimientos de obtención de rizatriptán.

Por un lado, en la solicitud internacional WO 94/02476, se optimiza la obtención del intermedio (4-
10 [1,2,4]triazol-1-ilmetil-fenil)-hidrazina. La conversión de este intermedio en rizatriptán se lleva a cabo por indolización de Fisher, del mismo modo que en la patente anterior. Con este proceso se logra mejorar el rendimiento de obtención del intermedio. Sin embargo, el producto
15 final continúa presentando el inconveniente de que requiere una etapa de purificación por columna, con lo cual no es rentable realizar el proceso a escala industrial.

20 Por otro lado, en la solicitud internacional WO 95/32197, se describe un procedimiento de obtención del producto de interés, por condensación/ciclación catalizada por paladio de 3-yodo-4-aminobenzil-triazol con un derivado de butinol convenientemente protegido al
25 correspondiente triptofol seguida de conversión de la mitad hidroxietil a dimetilaminometil. Este procedimiento aunque no requiere una purificación por columna tiene el inconveniente de que utiliza un catalizador de paladio que encarece el proceso, además de utilizar reactivos
30 altamente tóxicos como el cloruro de yodo y altamente inflamables como el n-butillitio.

Finalmente, la solicitud WO 98/06725 describe la preparación de indoles 2-silil protegidos, por reacción de
35 haloanilinas con acilsilanos catalizada por paladio, y la

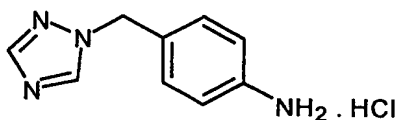
obtención del producto de interés por desprotección de estos intermedios así obtenidos. Este procedimiento también tiene el inconveniente de que utiliza un catalizador de paladio que encarece el proceso, además de utilizar reactivos altamente inflamables como el n-butillitio.

Descripción de la invención

Un primer aspecto de la presente invención es proporcionar un nuevo procedimiento para la obtención de rizatriptán o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende las siguientes etapas:

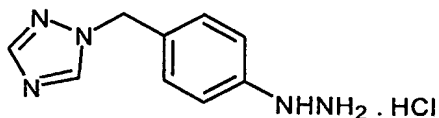
a) Preparación de la sal de diazonio del clorhidrato de anilina de fórmula (II)

15



(II)

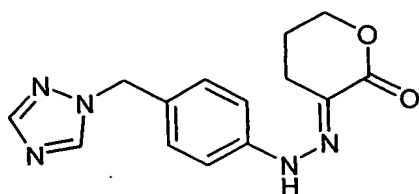
seguida de reducción y acidificación para dar la hidrazina de fórmula (III):



(III)

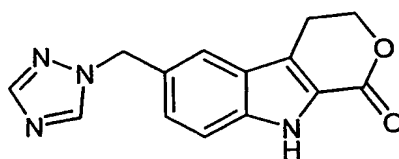
b) Reacción *in situ* del clorhidrato de hidrazina de fórmula (III) con α -ceto- δ -valerolactona, para obtener la hidrazona de fórmula (IV):

5



(IV)

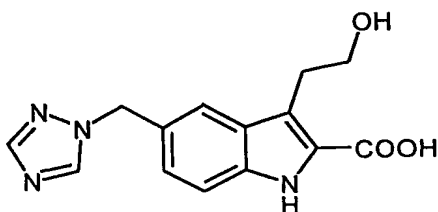
c) Indolización de Fischer de la hidrazona de fórmula (IV), para obtener la piranoindolona de fórmula (V):



(V)

10

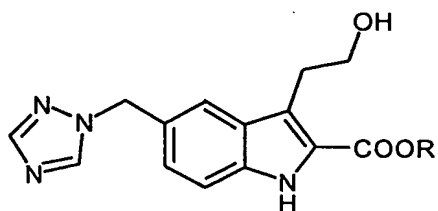
opcionalmente, seguida de una reacción de hidrólisis para obtener el producto de fórmula (VI):



(VI)

15

d) Transesterificación del compuesto de fórmula (V) o esterificación de su producto de hidrólisis de fórmula (VI), para obtener un compuesto de fórmula (VII):

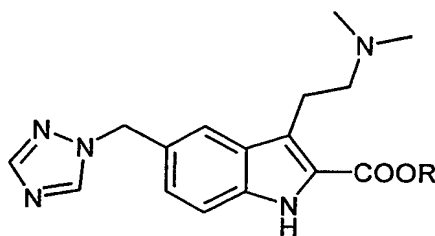


(VII)

donde R significa alquilo C1-C4 lineal o ramificado;

5

e) Conversión del grupo hidroxilo del compuesto de fórmula (VII) en dimetilamino, para obtener el indolcarboxilato de fórmula (VIII):

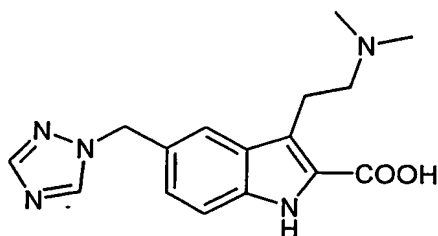


10

(VIII)

donde R tiene el mismo significado definido anteriormente;

f) Saponificación del grupo 2-carboalcoxi del 15 compuesto de fórmula (VIII), para obtener el ácido indolcarboxílico de fórmula (IX):



(IX)

g) Descarboxilación del ácido indolcarboxílico de fórmula (IX), para obtener el rizatriptán y, eventualmente, obtener una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5

El procedimiento para la obtención de rizatriptán objeto de la presente invención presenta como ventajas, respecto al estado de la técnica anterior, que no requiere ni catalizadores caros ni reactivos altamente tóxicos o inflamables, además de no llevar a cabo etapas de purificación por columna, con lo cual se trata de un procedimiento adecuado para realizar a escala industrial.

A continuación, se describirá con más detalle cada una de las etapas del procedimiento general para la obtención del rizatriptán.

Por un lado, la preparación de la sal de diazonio del clorhidrato de anilina de fórmula (II) se lleva a cabo por tratamiento de dicho compuesto con nitrito sódico y ácido clorhídrico a baja temperatura. Su posterior reducción se realiza con un sulfito de un metal alcalino seguida de acidificación para obtener la hidrazina de fórmula (III).

25

Por otro lado, la reacción del clorhidrato de hidrazina de fórmula (III) con α -cetovalerolactona, se lleva a cabo en medio acuoso a una temperatura comprendida entre 10°C y 100°C, a un pH comprendido entre 0,1 y 4, preferentemente a pH 1.

Las etapas a), b) y c) se llevan a cabo preferentemente como una reacción "one pot", es decir, sin aislamiento de los intermedios. En este caso, la reacción de indolización de la hidrazona de fórmula (IV) se lleva a

cabo en la solución resultante de la etapa b), es decir, en medio acuoso, a un pH comprendido entre 0,1 y 4, y a una temperatura comprendida entre 40°C y 100°C, preferentemente entre 70°C-80°C y, a continuación, se
5 lleva a cabo la reacción de hidrólisis *in situ* por adición de hidróxido alcalino, preferentemente hidróxido sódico acuoso, para obtener el compuesto de fórmula (VI), que se aísla por métodos convencionales.

10 Alternativamente, tras las etapas a) y b) puede aislarse el compuesto de fórmula (IV) por métodos convencionales. En este caso la indolización de Fischer de la hidrazona de fórmula (IV) se lleva a cabo en condiciones similares a las descritas en la patente GB
15 1189064 para la obtención de carboalcoxi-indoles. Así, preferentemente se lleva a cabo en el seno de una disolución de cloruro de hidrógeno seco en ácido acético o en un alcohol C1-C4 (tal como metanol, etanol, etc.). La reacción puede efectuarse a una temperatura comprendida
20 entre 0°C y 80°C, preferentemente a temperatura ambiente. Tras la reacción de indolización puede aislarse la piranoindolona de fórmula (V) por métodos convencionales.

A continuación, la reacción de transesterificación
25 o esterificación de la etapa d) puede llevarse a cabo en una solución alcohólica, preferentemente metanol, y en presencia de un ácido, preferentemente ácido metanosulfónico. El producto se aísla por métodos convencionales.

30

La conversión del grupo hidroxilo del compuesto de fórmula (VII) en un grupo dimetilamino, se lleva a cabo preferentemente mediante sustitución del grupo hidroxilo por un grupo saliente X y subsiguiente reacción de
35 sustitución del grupo saliente X con dimetilamina.

Preferentemente, X es un átomo de halógeno, un grupo mesilato (OMs) o un grupo tosilato (OTs).

La sustitución del grupo hidroxilo del compuesto 5 de fórmula (VII) por un grupo saliente X puede llevarse a cabo por reacción del mismo con cloruro de mesilo o cloruro de tosilo o bien por sustitución de dicho hidroxilo por un halógeno, mediante reactivos convencionales de halogenación. Cuando X= OTs, la reacción 10 se lleva a cabo en un disolvente adecuado, tal como tolueno, en presencia de piridina y de 4-dimetilaminopiridina como catalizador. Cuando X= OMs, la reacción se lleva a cabo en un disolvente adecuado, tal como tetrahidrofurano, en presencia de trietilamina como 15 catalizador. La reacción puede efectuarse a una temperatura comprendida entre 0°C y 50°C, preferentemente a temperatura ambiente. El producto se aísla por métodos convencionales.

20 La reacción de sustitución del grupo saliente X con dimetilamina transcurre, en el caso de los tosilatos, en condiciones especialmente suaves. Dicha reacción se lleva a cabo en una solución alcohólica o en una solución acuosa, a una temperatura comprendida entre 0°C y 100°C, 25 preferentemente entre 40°C y 80°C. El producto se aísla por métodos convencionales.

La saponificación del grupo 2-carboalcoxi del compuesto de fórmula (VIII) se lleva a cabo en medio 30 alcalino, preferentemente en una solución alcohólica de hidróxido potásico, y a una temperatura comprendida entre 20°C y 100°C, preferentemente a la temperatura de reflujo. El producto se aísla por métodos convencionales.

35 La descarboxilación del ácido indolcarboxílico de

fórmula (IX) se lleva a cabo en presencia de un disolvente inerte de elevado punto de ebullición y un catalizador adecuado, en atmósfera inerte y a una temperatura comprendida entre 180°C y 250°C. Preferentemente, el disolvente es quinoleína o una mezcla de quinoleína y un disolvente orgánico como trietilenglicol dimetiléter, difeniléter, etc. Como catalizador puede utilizarse cobre en polvo, óxido cuproso, cloruro cuproso, cromito cúprico, pentafluorofenil cobre o la sal cúprica del compuesto de fórmula (IX) utilizado en una proporción entre 5% y 10% molar respecto al compuesto de fórmula (IX). La atmósfera inerte puede crearse por corriente de nitrógeno seco. Preferentemente, la reacción se lleva a cabo a 200°C. El producto se aísla por métodos convencionales.

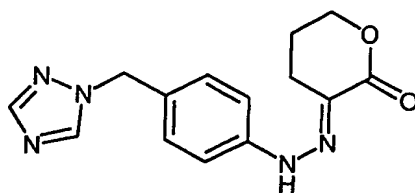
15

Los productos de partida pueden obtenerse según se indica a continuación.

El clorhidrato de anilina de fórmula (II) puede obtenerse por reducción del correspondiente derivado nitro, según se describe en la patente europea EP 497512.

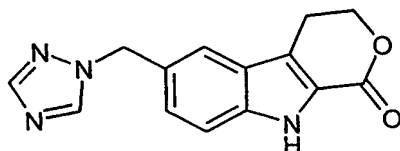
La α -ceto- δ -valerolactona puede obtenerse por descarboxilación de α -etoxalil- γ -butirolactona en H_2SO_4 2N a reflujo.

Un segundo aspecto de la presente invención es el intermedio de síntesis de fórmula (IV):



(IV)

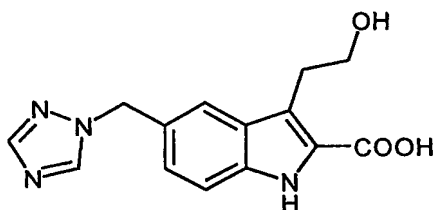
Un tercer aspecto de la presente invención es el intermedio de síntesis de fórmula (V):



5

(V)

Un cuarto aspecto de la presente invención es el intermedio de síntesis de fórmula (VI):

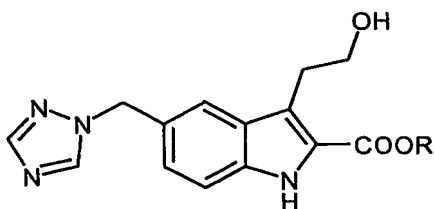


10

(VI)

Un quinto aspecto de la presente invención es un intermedio de síntesis de fórmula (VII):

15

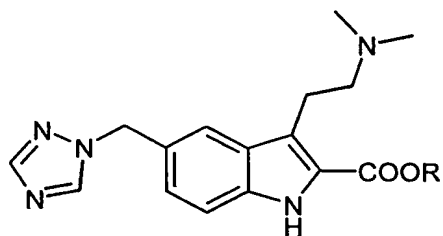


(VII)

donde R significa alquilo C1-C4 lineal o ramificado.

20

Un sexto aspecto de la presente invención es un intermedio de síntesis de fórmula (VIII):

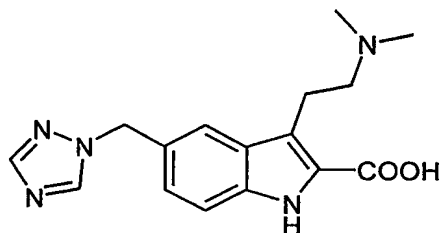


(VIII)

donde R significa alquilo C1-C4 lineal o ramificado.

5

Un séptimo aspecto de la presente invención es el intermedio de síntesis de fórmula (IX):



(IX)

10

Los intermedios de síntesis de fórmulas (IV), (V), (VI), (VII), (VIII) y (IX) descritos anteriormente son útiles para la síntesis del rizatriptán, aunque forma
15 igualmente parte del alcance de protección de la presente invención su utilización en la síntesis de otros productos.

Por lo tanto, las etapas descritas anteriormente
20 en el procedimiento general para la obtención del rizatriptán pueden considerarse procedimientos independientes para la obtención de los productos intermedios de síntesis llevándose a cabo el aislamiento

del producto intermedio en caso necesario.

A continuación, se describen las etapas del procedimiento general como procedimientos independientes para la obtención de los intermedios de síntesis.

- Un primer procedimiento se refiere a la obtención del intermedio de fórmula (IV) mediante reacción del clorhidrato de hidrazina de fórmula (III) con α -ceto- δ -valerolactona, de acuerdo con la etapa b) del primer aspecto de la invención.

- Un segundo procedimiento se refiere a la obtención del intermedio de fórmula (V) mediante indolización de Fischer de la hidrazona de fórmula (IV), de acuerdo con la etapa c) del primer aspecto de la invención.

- Un tercer procedimiento se refiere a la obtención del intermedio de fórmula (VI) mediante indolización de Fischer de la hidrazona de fórmula (IV) seguida de la etapa de hidrólisis, de acuerdo con la etapa c) del primer aspecto de la invención.

- Un cuarto procedimiento se refiere a la obtención del intermedio de fórmula (VII) mediante transesterificación del compuesto de fórmula (V) o esterificación de su producto de hidrólisis de fórmula (VI), de acuerdo con la etapa d) del primer aspecto de la invención.

- Un quinto procedimiento se refiere a la obtención del intermedio de fórmula (VIII) mediante conversión del grupo hidroxilo del intermedio de fórmula (VII) en dimetilamino, de acuerdo con la etapa e) del primer aspecto de la invención.

- Un sexto procedimiento se refiere a la obtención del intermedio de fórmula (IX) mediante saponificación del grupo 2-carboalcoxi del intermedio de fórmula (VIII), de

acuerdo con la etapa f) del primer aspecto de la invención.

A continuación, y a título explicativo, se exponen los siguientes ejemplos no limitativos de la invención.

Parte Experimental

EJEMPLOS DE SÍNTESIS

10

Ejemplo 1: Ácido 3-(2-hidroxietil)-5-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxílico

Sobre una solución de 3 g (14,28 mmoles) de 4-
15 (1,2,4-triazol-1-ilmetil)fenilamina clorhidrato en 6 ml de
agua y 11,5 ml de HCl concentrado, enfriada a 0 °C, se
adiciona lentamente una solución de 1g (14,5 mmoles) de
nitrito sódico en 2 ml de agua, manteniendo la temperatura
por debajo de 0 °C. La mezcla se agita a esta temperatura
20 durante 15 minutos. Pasado este tiempo la solución de la
sal de diazonio se adiciona rápidamente sobre una solución
de 10,8 g (85,7 mmoles) de sulfito sódico en 21,5 ml de
agua preenfriada a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La
solución roja se agita a 0 °C durante 10 minutos y
25 seguidamente se deja llegar a 65 °C en 1 hora. Se agita a
65 °C durante 30 minutos, y seguidamente se adicionan 6 ml
de HCl concentrado. La mezcla se agita a la misma
temperatura bajo atmósfera de nitrógeno durante 1 hora y
después se deja enfriar a temperatura ambiente. A esta
30 solución se añade una solución de 22,8 mmoles de α -ceto- δ -
valerolactona (obtenida por descarboxilación de 2,1 g
(11,4 mmoles) de α -etoxalil- γ -butirolactona en 6,6 ml de
H₂SO₄-2N a reflujo) y se deja en agitación a 70 °C durante
7 horas. Pasado este tiempo se enfría la mezcla a 40 °C y
35 se adiciona sobre 17 ml de una solución acuosa de NaOH al

20% y 6 ml de etanol. La mezcla se lava con (15x2 ml) de AcOEt. La fase acuosa se filtra por decalite y se lleva a pH 4 con 2,5 ml de HCl concentrado. El sólido amarillo precipitado se filtra, se lava con agua fría y se seca en 5 estufa de aire a 40 °C hasta peso constante, obteniéndose 3,5 g (85%) del hidroxí-ácido del título como un sólido amarillo.

IR (KBr): 1133, 1238, 1511, 1555, 1672, 3278, 3535 cm^{-1} .

10

^1H -RMN(200 MHz, DMSO- d_6): 3,21 (t, $J=7,2$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 23,60 (t, $J=7,2$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 5,45 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-benc,}$); 7,20 (dd, $J=1,6$ y 8,4 Hz, 1H, ar); 7,37 (d, $J=8,4$ Hz, 1H, ar); 7,68 (d, s, 1H, ar); 7,97 (s, 1H, tz); 8,65 (s, 1H, 15 tz); 11,52 (s, 1H, NH-indol).

^{13}C -RMN(200 MHz, DMSO- d_6): 28,5; 53,1; 61,9; 112,8; 119,7; 120,5; 125,1; 125,3; 127,2; 127,8; 135,8; 144,0; 151,7; 163,5.

20

Ejemplo 2: 3-(2-Hidroxietil)-5-(1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1H-indol-2-carboxilato de metilo

A una suspensión de 6 g (21 mmoles) del ácido 3- 25 (2-hidroxietil)-5-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxílico en 120 ml de metanol se adicionan 2,7 ml (42 mmoles) de ácido metanosulfónico. La mezcla se deja en agitación a la temperatura de reflujo durante 3 horas. Se 30 evapora el disolvente a sequedad bajo presión reducida, el residuo se disuelve con 20 ml de una solución saturada de bicarbonato y se extrae 3 veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secan y se evaporan a sequedad, el sólido evaporado se recrystaliza de alcohol isopropílico/heptano obteniéndose 5,9 g (93%) del ester 35 del título como un sólido amarillo cristalino.

P.f. 177,8-179,5 °C.

IR (KBr): 1704, 3230 cm^{-1} .

5

^1H -RMN (200 MHz, DMSO- d_6): 3,19 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 3,58 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 3,86 (s, 3H, CH_3); 4,71 (t, $J=5,2$ Hz, 1H, OH); 5,45 (s, 2H, CH_2 -benc.); 7,22 (d, $J=8,4$ Hz, 1H, ar); 7,37 (d, $J=8,4$ Hz, 1H, ar); 7,68 (s, 1H, ar); 7,95 (s, 1H, tz); 8,64 (s, 1H, tz); 11,62 (s, 1H, NH-indol).

^{13}C -RMN (200 MHz, DMSO- d_6): 29,1; 52,3; 53,4; 62,3; 113,4; 121,1; 124,5; 126,0; 128,0; 128,2; 136,6; 144,6; 152,3; 162,7.

15

Ejemplo 3: 3-[4-(1,2,4-Triazol-1-ilmetil)fenilhidrazono]tetrahidropiran-2-ona

a. Clorhidrato de (4-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-fenil)-hidrazina

20 Sobre una solución de 1,5 g (7,1 mmoles) de clorhidrato de 4-(1,2,4-triazol-1-ilmetil)fenilamina en 3,75 ml de agua y 6,3 ml de HCl concentrado, enfriada a 0 °C, se adiciona lentamente una solución de 0,5 g (7,2 mmoles) de nitrito sódico en 2,6 ml de agua, manteniendo
25 la temperatura por debajo de 0 °C. La mezcla se agita a esta temperatura durante 15 minutos. Pasado este tiempo la solución de la sal de diazonio se adiciona rápidamente sobre una solución de 5,37 g (42,6 mmoles) de sulfito sódico en 19 ml de agua preenfriada a 0 °C bajo atmósfera
30 de nitrógeno. La solución roja se agita a 0 °C durante 10 minutos y seguidamente se deja llegar a 65 °C en 1 hora. Se agita a 65 °C durante 30 minutos, y seguidamente se adicionan 5 ml de HCl concentrado. La mezcla se agita a la misma temperatura bajo atmósfera de nitrógeno durante 3
35 horas y después se deja enfriar a temperatura ambiente.

b. 3-[4-(1,2,4-Triazol-1-ilmetil)fenilhidra-zono]tetrahi-dropiran-2-ona

A la solución obtenida en el apartado anterior se
5 añade una solución de 11,4 mmoles de α -ceto- δ -
valerolactona (obtenida por descarboxilación de 2,1 g
(11,4 mmoles) de α -etoxalil- γ -butirolactona en 3,15 ml de
 H_2SO_4 -2N a reflujo) y se deja en agitación a temperatura
ambiente durante 12 horas. Pasado este tiempo se enfría
10 la mezcla a 0 °C y se ajusta a pH 6 con una solución de
NaOH al 20%, precipitando un sólido amarillo que se
filtra, se lava con agua fría y se seca en estufa de aire
a 40 °C, obteniéndose un sólido amarillo que se cristaliza
de etanol/agua para dar 1,72 g (85%) de la hidrazona del
15 título como un sólido amarillo.

P.f. 213,6-215,0 °C.

IR (KBr): 1122 cm^{-1} , 1244 cm^{-1} , 1505 cm^{-1} , 1550 cm^{-1} , 1705
 cm^{-1} .

20

1H -RMN(200 MHz, DMSO- d_6): 1,98 (m, 2H, γ -lactona); 2,59 (m,
2H, β -lactona); 4,27 (m, 2H, δ -lactona); 5,31 (s, 2H, CH_2 -
benc.); 7,25 (s, 4H, ar); 7,96 (s, 1H, tz); 8,61 (s, 1H,
tz); 10,08 (s, 1H, NH-hidrazona).

25 ^{13}C -RMN(200 MHz, DMSO- d_6): 21,3; 24,5; 52,0; 67,5; 114,2;
129,0; 129,2; 131,2; 144,1; 151,8; 162,2.

Ejemplo 4: Clorhidrato de 6-(1,2,4-triazol-1-ilmetil)-4,9-dihidro-3H-pirano[3,4-b]indol-1-ona

30

Se añaden 1,7 g (5,9 mmoles) de 3-[4-(1,2,4-Triazol-1-ilmetil)fenilhidrazono]tetrahidropiran-2-ona sobre una solución agitada de 15 ml etanol absoluto saturado de cloruro de hidrógeno seco. Se mantiene la
35 agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. A la

mezcla de reacción se adicionan 5 ml de agua/hielo, y la mezcla se agita a 0 °C durante 20 min. Se filtra el precipitado, se lava con etanol/agua y se seca en estufa de aire a 40°C, obteniéndose 1,65 g (92%) de compuesto del 5 título como un sólido blanco.

P.f. 231,1-233,8 °C.

IR (KBr): 1705 cm⁻¹.

10

¹H-RMN (200 MHz, DMSO-d₆): 3,09 (t, J=6,0 Hz, 2H, γ-lactona); 4,61 (t, J=6,0 Hz, 2H, δ-lactona); 5,51 (s, 2H, CH₂-benc), 7,32 (d, J=8,6 Hz, 1H, ar); 7,43 (d, J=8,6 Hz, 1H, ar); 7,70 (s, 1H, ar); 8,21 (s, 1H, tz); 9,00 (s, 1H, 15 tz); 12,04 (s, 1H, NH-indol).

¹³C-RMN (200 MHz, DMSO-d₆): 21,5; 53,8; 69,9; 113,9; 121,8; 123,1; 123,7; 124,7; 127,1; 128,1; 138,5; 144,1; 151,0; 161,0.

20

Ejemplo 5: 3-(2-Hidroxietil)-5-(1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1H-indol-2-carboxilato de metilo

A una suspensión de 2,5 g (8,2 mmoles) del 25 clorhidrato de 6-(1,2,4-triazol-1-ilmetil)-4,9-dihidro-3H-pirano[3,4-b]indol-1-ona en 50 ml de metanol se adicionan 0,66 ml (10,2 mmoles) de ácido metanosulfónico. La mezcla se deja en agitación a la temperatura de reflujo durante 4 horas. Se evapora el disolvente a sequedad bajo presión 30 reducida, el residuo se disuelve con 10 ml de una solución saturada de bicarbonato y se extrae 3 veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secan y se evaporan a sequedad, el sólido evaporado se recrystaliza de alcohol isopropílico/heptano obteniéndose 2,3 g (94%)

del ester del título como un sólido amarillo cristalino.

P.f. 177,8-179,5 °C.

5 IR (KBr): 1704 cm^{-1} , 3230 cm^{-1} .

^1H -RMN (200 MHz, DMSO- d_6): 3,19 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 3,58 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 3,86 (s, 3H, CH_3); 4,71 (t, $J=5,2$ Hz, 1H, OH); 5,45 (s, 2H, CH_2 -benc.); 7,22 (d, $J=8,4$ Hz, 1H, ar);
10 7,37 (d, $J=8,4$ Hz, 1H, ar); 7,68 (s, 1H, ar); 7,95 (s, 1H, tz); 8,64 (s, 1H, tz); 11,62 (s, 1H, NH-indol).

^{13}C -RMN (200 MHz, DMSO- d_6): 29,1; 52,3; 53,4; 62,3; 113,4;
121,1; 124,5; 126,0; 128,0; 128,2; 136,6; 144,6; 152,3;
15 162,7.

Ejemplo 6: 3-[2-Toluen-4-sulfoniloxi)etil]-5-(1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1H-indol-2-carboxilato de metilo

20 A una suspensión en agitación de 1,3 g (4,3 mmoles) de 3-(2-hidroxietil)-5-(1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1H-indol-2-carboxilato de metilo en 7,1 ml. de diclorometano se añaden 0,71 ml de piridina, 1,3 g (6,9 mmoles) de cloruro de tosilo, y 53 mg (0,43 mmoles) de
25 dimetilaminopiridina y se continua la agitación a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla de reacción se vierte sobre 5 ml de HCl-3N preenfriado a 0 °C y se extrae tres veces con 20 ml de diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavan con una solución
30 saturada de cloruro sódico, se secan sobre sulfato sódico anhidro y se evapora el disolvente a sequedad. El sólido evaporado se cristaliza de alcohol isopropílico obteniéndose 1,9 g (97%) del tosilato del título como un sólido blanco.

IR (KBr): 1255 cm^{-1} , 1438 cm^{-1} , 1511 cm^{-1} , 1550 cm^{-1} , 1700 cm^{-1} .

^1H -RMN (200 MHz, DMSO- d_6): 2,34 (s, 3H, CH_3); 3,30 (t, $J=6,4$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ots}$); 3,81 (s, 3H, OCH_3); 4,23 (t, $J=6,4$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ots}$); 5,43 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-benc,}$); 7,23 (m, 3H, ar); 7,36 (d, $J=8,4$ Hz, 1H, ar); 7,45 (d, $J=8,6$ Hz, 2H, ar); 7,58 (s, 1H, ar); 8,00 (s, 1H, tz); 8,68 (s, 1H, tz); 11,74 (s, 1H, NH-indol).

10

^{13}C -RMN (200 MHz, DMSO- d_6): 14,3; 25,6; 44,7; 52,9; 60,6; 113,0; 118,9; 119,2; 120,4; 125,5; 125,6; 127,1; 127,2; 127,3; 127,8; 129,8; 135,9; 144,7; 161,5.

15 **Ejemplo 7: 3-(2-Dimetilaminoetil)-5-[1,2,4-triazol-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxilato de metilo**

1,2 g (2,6 mmoles) de 3-[2-Toluen-4-sulfoniloxi)etil]-5-(1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1H-indol-2-carboxilato de metilo se disuelven con 14 ml de una solución 2N de dimetilamina en metanol. La solución se agita a 50 °C durante 20 horas en un reactor cerrado. Se evapora el disolvente a sequedad, el residuo se disuelve en 20 ml de HCl-3N y se lava tres veces con 10 ml de diclorometano. La fase acuosa lavada se enfría y se ajusta a pH 12 con una solución de hidróxido sódico al 40% y se extrae tres veces con 20 ml de diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavan con 20 ml de una solución saturada de cloruro sódico y se secan sobre sulfato sódico anhidro. Se evapora del disolvente a sequedad proporcionando 800 mg (94%) del compuesto del título. El producto se recrystaliza de etanol para dar un sólido blanco.

35 P.f. 151.7-153.0 °C.

IR (KBr): 1694 cm^{-1} .

^1H -RMN (200 MHz, DMSO- d_6): 2,12 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 2,47 (m, 5 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 3,15 (t, $J=7,6\text{ Hz}$, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 3,86 (s, 3H, OCH_3); 5,46 (s, 2H, CH_2 -benc.); 7,20 (d, $J=8,6\text{ Hz}$, 2H, ar); 7,37 (d, $J=8,6\text{ Hz}$, 2H, ar); 7,64 (s, 1H, ar); 7,96 (s, 1H, tz); 8,65 (s, 1H, tz); 11,65 (s, 1H, NH-indol).

10 ^{13}C -RMN (200 MHz, DMSO- d_6): 22,2; 44,9; 51,7; 52,8; 59,9; 112,9; 120,2; 121,4; 123,7; 125,4; 127,1; 127,5; 136,0; 144,0; 151,7; 162,0.

Ejemplo 8: Acido 3-(2-hidroxietil)-5-[1,2,4-triazol-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxílico

A una solución de 705 mg (12,6 mmoles) de KOH en 15 ml de etanol se adicionan 1,4 g (4,2 mmoles) del 3-(2-dimetilaminoetil)-5-[1,2,4-triazol-1-ilmetil]-1H-indol-2-carboxilato de metilo, la solución resultante se agita a temperatura de reflujo durante 1 hora. Se enfría y se evapora el disolvente a sequedad. El residuo se redisuelve en 6 ml de agua y se lava tres veces con 10 ml de diclorometano. La solución acuosa se enfría a $5\text{ }^\circ\text{C}$ y se ajusta a pH 6 con ácido acético glacial y se agita a esta temperatura 30 minutos. Se concentra el disolvente a la mitad y se adicionan 15 ml de alcohol isopropílico, se agita la mezcla 1 hora a $0\text{ }^\circ\text{C}$ y se filtra el sólido precipitado, que se seca en estufa de aire a $40\text{ }^\circ\text{C}$. Se obtienen 1,25 g (94%) del ácido del título como un sólido blanco cristalino.

P.f. $231,4\text{ }^\circ\text{C}$ (des.).

35 IR (KBr): 1594 cm^{-1} , 1361 , 1333 cm^{-1} .

^1H -RMN (200 MHz, D_2O): 2,85 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3,29 (s, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 5,31 (s, 2H, CH_2), 7,23 (d, $J=8,6$ Hz, 1H, ar), 7,37 (d, $J=8,6$ Hz, 1H, ar), 7,46 (s, 1H, ar), 8,00 (s, 1H, tz), 8,42 (s, 1H, tz).

5

^{13}C -RMN (200 MHz, D_2O): 22,6; 46,0; 56,3; 61,5; 115,6; 115,7; 122,1; 127,2; 129,1; 129,9; 134,0; 137,5; 146,9; 154,1; 172,0.

10 **Ejemplo 9:** *N,N*-Dimetil-2-[5-(1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1*H*-indol-3-il]etilamina

Se suspenden 700 mg (2,2 mmoles) de ácido 3-(2-hidroxietil)-5-[1,2,4-triazol-1-ilmetil]-1*H*-indol-2-carboxílico en 7 ml de quinoleína seca. Se añaden 14 mg de óxido cuproso y se calienta la suspensión agitada, bajo corriente de nitrógeno seco, hasta 200 °C. Se mantiene la mezcla de reacción a esta temperatura hasta que cesa el desprendimiento de CO_2 (15-20 min.). Se deja enfriar hasta temperatura ambiente y la mezcla de reacción se filtra a través de decalite. El filtrado se concentra por destilación a vacío del disolvente, proporcionando un residuo que se disuelve con una solución de ácido succínico y se lava tres veces con 10 ml de diclorometano. La fase acuosa lavada se enfría y se ajusta a pH 12 con una solución de hidróxido sódico al 40% y se extrae tres veces con 20 ml de diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato sódico anhidro y se evapora a sequedad. El residuo se recristaliza de heptano/acetato de isopropilo obteniéndose 510 mg (86%) del rizatriptán como un sólido blanco. P.f. 120-122 °C.

^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3): 2,33 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 2,62 (t, $J=8,2$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 2,88 (t, $J=8,2$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$);

5,41 (s, 2H, CH₂-benc,); 7,06 (m, 2H, ar); 7,31 (d, J=8,4 Hz, 1H, ar); 7,55 (s, 1H, ar); 7,96 (s, 1H, tz); 7,99 (s, 1H, tz); 8,59 (ba, 1H, NH-indol).

5 ¹³C-RMN (200 MHz, CDCl₃): 23,5; 45,4; 54,5; 60,1; 111,8; 114,4; 119,2; 122,2; 122,6; 124,8; 127,7; 136,1; 142,7; 151,8.

Ejemplo 10: Benzoato de N,N-Dimetil-2-[5-(1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1H-indol-3-il]etilamina

A una solución de 300 mg (1,1 mmoles) de la base del rizatriptán en 2,6 ml de alcohol isopropílico se le añaden lentamente una solución de 147 mg (1,2 mmoles) de ácido benzoico en 1 ml de acetato de isopropilo. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante media hora, y se evapora a sequedad, el residuo se recristaliza de etanol para obtener 345 mg (80%) del benzoato del rizatriptán como un sólido blanco cristalino.

20

P.f. 180-182 °C.

IR (KBr): 1605 cm⁻¹, 1566 cm⁻¹.

25 ¹H-RMN(200 MHz, D₂O): 2,89 (s, 3H, N(CH₃)₂), 3,13 (t, J=7,6 Hz, 2H, CH₂CH₂N), 3,37 (t, J=7,6 Hz, 2H, CH₂CH₂N), 5,42 (s, 2H, CH₂-benc,), 7,15 (dd, J=1,6 y 8,4 Hz, 1H, ar-indol), 7,31 (s, 1H, ar-indol), 7,48 (m, 4H, ar), 7,59 (s, 1H, ar-indol), 7,90 (d, J=8,2 Hz, 1H, ar-benc,), 8,03 (s, 1H, tz), 30 8,48 (s, 1H, tz).

¹³C-RMN (200 MHz, D₂O): 22,9; 45,4; 56,4; 60,3; 111,3; 115,3; 121,0; 125,1; 127,8; 128,6; 129,2; 131,0; 131,6; 134,0; 138,9; 139,0; 146,7; 154,1; 178,4.

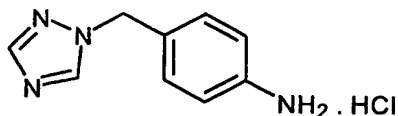
35

R E I V I N D I C A C I O N E S

1. Procedimiento para la obtención de un compuesto farmacéuticamente activo, rizatriptán, o una sal 5 farmacéuticamente aceptable del mismo, **caracterizado** por el hecho de que comprende las siguientes etapas:

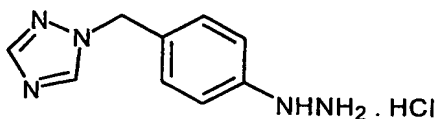
a) Preparación de la sal de diazonio del clorhidrato de anilina de fórmula (II)

10



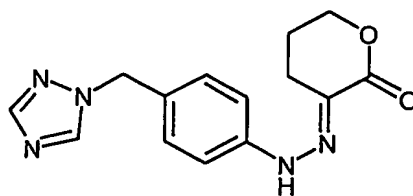
(II)

seguida de reducción y acidificación para dar la hidrazina 15 de fórmula (III):



(III)

b) Reacción *in situ* del clorhidrato de hidrazina 20 de fórmula (III) con α -ceto- δ -valerolactona, para obtener la hidrazona de fórmula (IV):

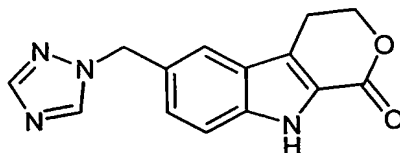


(IV)

25

c) Indolización de Fischer de la hidrazona de

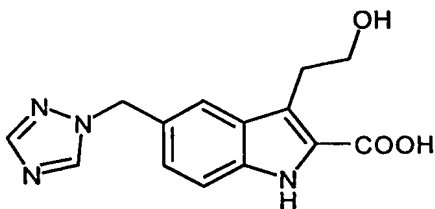
fórmula (IV), para obtener la piranoindolona de fórmula (V):



(V)

5

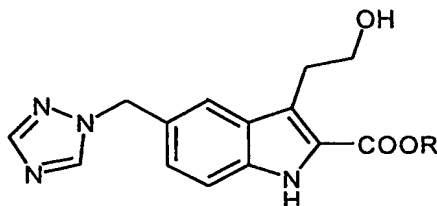
opcionalmente, seguida de una reacción de hidrólisis para obtener el producto de fórmula (VI):



(VI)

10

d) Transesterificación del compuesto de fórmula (V) o esterificación de su producto de hidrólisis de fórmula (VI), para obtener un compuesto de fórmula (VII):



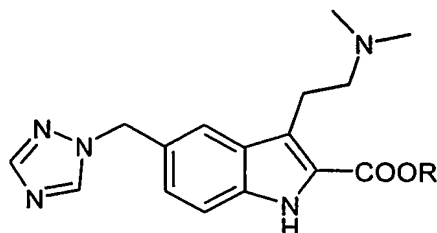
(VII)

donde R significa alquilo C1-C4 lineal o ramificado;

20

e) conversión del grupo hidroxilo del compuesto de

fórmula (VII) en dimetilamino, para obtener el indolcarboxilato de fórmula (VIII):

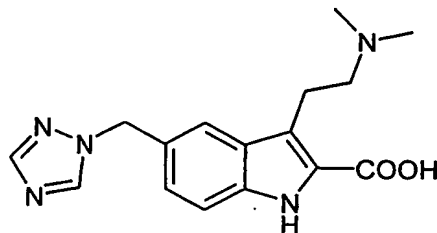


5

(VIII)

donde R tiene el mismo significado definido anteriormente;

f) Saponificación del grupo 2-carboalcoxi del compuesto de fórmula (VIII), para obtener el ácido indolcarboxílico de fórmula (IX):



(IX)

g) Descarboxilación del ácido indolcarboxílico de fórmula (IX), para obtener el rizatriptán, y eventualmente obtener una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que en dicha etapa c) dicha indolización se lleva a cabo en el seno de una disolución de cloruro de hidrógeno seco en un alcohol C1-C4 lineal o ramificado.

3. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que las etapas a), b) y c)

se llevan a cabo como una reacción "one pot".

4. Procedimiento según la reivindicación 1 y 3, caracterizado por el hecho de que dicha etapa c) se lleva a cabo en medio ácido acuoso y va seguida de reacción de 5 hidrólisis para obtener el producto de fórmula (VI).

5. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que dicha etapa e) se lleva a cabo en dos pasos:

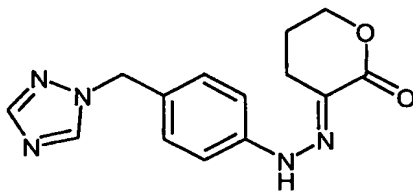
e-i) sustitución del grupo hidroxilo del compuesto 10 de fórmula (VII) por un grupo saliente X; y

e-ii) subsiguiente, reacción de sustitución del grupo saliente X con dimetilamina para obtener el compuesto de fórmula (VIII).

6. Procedimiento según la reivindicación 5, 15 caracterizado por el hecho de que dicho grupo saliente X se selecciona entre un átomo de halógeno, un grupo mesilato o un grupo tosilato.

7. Procedimiento según la reivindicación 1, 20 caracterizado por el hecho de que dicha etapa d) se lleva a cabo en una solución alcohólica y en presencia de un ácido.

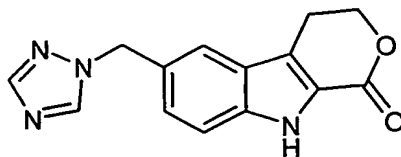
8. Intermedio de síntesis de fórmula (IV):



(IV)

9. Intermedio de síntesis de fórmula (V):

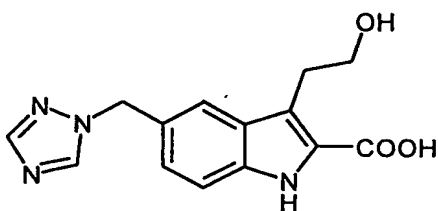
28



(V)

10. Intermedio de síntesis de fórmula (VI):

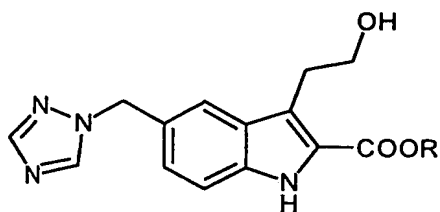
5



(VI)

11. Intermedio de síntesis de fórmula (VII):

10

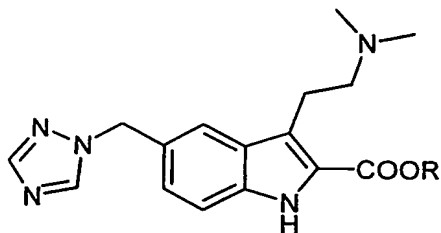


(VII)

donde R significa alquilo C1-C4 lineal o ramificado.

15

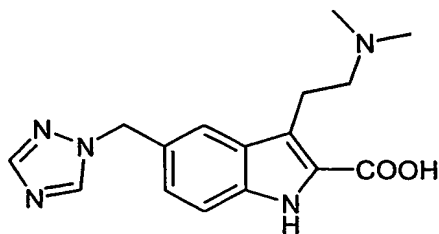
12. Intermedio de síntesis de fórmula (VIII):



(VIII)

donde R significa alquilo C1-C4 lineal o ramificado.

13. Intermedio de síntesis de fórmula (IX):



(IX)